

Über das Verhalten der Eosinophilen
vor und nach einem ACTH-Stress bei
verschiedenen chirurgischen Erkrankungen

von

ELISABETH SCHINDLER geb. Witzens

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Direktor : Professor Dr. E.K. F r e y

Über das Verhalten der Eosinophilen
vor und nach einem ACTH-Stress
bei verschiedenen chirurgischen Erkrankungen



Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Elisabeth Schindler geb. Witzens
aus Oderfurth (Oberschlesien)

München 1957

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Prof. Dr. E.K. Frey

Dekan: Prof. Dr. W. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1957

Meiner lieben Großmutter
Frau Hermine Teller
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Fragestellung.....	Seite 1
Erkenntnisse über die Eosinophilen.....	1
Erkenntnisse über die lebensnotwendige Funktion der NNR bis zum heutigen Stressbegriff.....	4
Der Thorn-Test und seine klinische Bedeutung.....	8
Eigene Untersuchungsanordnung.....	11
Die Methodik der Zählung der Eosinophilen.....	11
Das Verhalten der Eosinophilen bei Endangitikern nach einem ACTH-Stress.....	14
Das Verhalten der Eosinophilen bei operablem Carcinom nach einem ACTH-Stress.....	15
Das Verhalten der Eosinophilen bei inoperablem Carcinom nach einem ACTH-Stress.....	16
Das Verhalten der Eosinophilen bei chronischen Erkrankungen nach einem ACTH-Stress.....	17
Das Verhalten der Eosinophilen bei Sudeck nach einem ACTH-Stress.....	18
Das Verhalten der Eosinophilen bei NNR-Erkrankungen nach einem ACTH-Stress.....	19
Zusammenfassung.....	20
Kurven.....	22 - 26
Tabellen.....	27 - 29
Literaturverzeichnis.....	30
Lebenslauf.....	36

Einleitung und Fragestellung.

Die Aufgabe vorliegender Arbeit ist es, an Hand experimenteller Reihenuntersuchungen mit Hilfe eines Stressses eine Funktionsprüfung der Nebennierenrinde an verschiedenen chirurgisch Erkrankten vorzunehmen, gemessen an dem Verhalten der Eosinophilen. Es ist die Frage, ob der erstmalig von THORN angewandte Test, einen Stress mit Hilfe des adresocorticotropen Hormones (ACTH) auf das Hypophysen-Nebennierenrinden-System auszuüben, bei verschiedenen Fällen in der Chirurgie brauchbar ist oder nicht.

Bevor wir uns der Besprechung und Auswertung unserer Ergebnisse zuwenden, sollen einige Angaben aus der einschlägigen Literatur zur Anmerkung kommen.

Erkenntnisse über die Eosinophilen.

Die ersten Mitteilungen über die eosinophilen Zellen in der Literatur gehen auf WHARTON JONES zurück, der 1846 auf die grobgranulierten Zellen hinwies. 1865 wurden diese bereits von MAX SCHULTZE als eigene, einheitliche morphologische Zellklasse anerkannt und sind seitdem zum Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden.

Morphologisch handelt es sich um 12 - 18 μ grosse runde Zellen, deren Differenzierung im Stadium der Myelocyten erfolgt. Nach Ansicht der meisten Hämatologen (HEILMEYER) entwickelt sich aus der primitiven basophilen Granulation des Promyelocyten die spezifische Eosinophilengranulation, die an ihrer groben Körnelung, ihrer leuchtend roten Farbe bei Eosinfärbung erkennbar ist. Bei weiterer Reifung kommt es zu einer Einbuchtung des meist runden oder ovalen Myelocytenkerns. Der Kern wird stabförmig und schnürt sich in der Mitte ein, sodass bei den meisten Eosinophilen eine Zweilappung des locker gebauten Kerns zu beobachten ist. Mehrfach kommt auch eine Segmentierung in

3 - 5 Segmente vor. Das basophile Protoplasma ist in Folge der starken Granulation meist nicht zu sehen.

Mengenmässig nehmen die Eosinophilen 2 - 4 % der Leukocyten ein. Heilmeyer gibt Absolutzahl und Schwankungsbreite wie folgt an:

Durchschnitt der Eosinophilen:	2,5 %
Schwankungsbreite:	1 - 10 %
Durchschnittliche Absolutzahl:	175
Schwankungsbreite d. Abs. Zahl:	40 - 600.

Die eingehenden Untersuchungen von SCHRÖTTER bestätigten die Tatsache der physiologischen Tagesschwankungen in der Weise, wie sie bereits von APPEL, RUD, HALBERG und DONATO beschrieben wurden. Demnach sinken die Eosinophilen im Laufe des Vormittages um durchschnittlich 38 % und erreichen im Laufe des Nachmittages und Abends etwa wieder den Ausgangswert, wobei dem Einfluss der Lichteinwirkung eine massgeblich ursächliche Bedeutung zugemessen wird. Der Einfluss der Nahrungsaufnahme dagegen scheint auf die physiologischen Tagesschwankungen der Eosinophilen nur eine geringe Rolle zu spielen (Gross und Siecke).

Chemisch liegt den Granula nach PETRI und NEUMANN ein kompliziertes Eiweisslipoidgemisch zugrunde, welches reichlich Eisen und Phosphor enthält. Die Granula geben ausserdem eine starke Oxydase - Peroxydase - Reaktion. Nach Untersuchungen von CODE und Mc. DONALD scheinen die Eosinophilen ganz besonders histaminreich zu sein. Ausserdem enthalten sie nach TURCHINI Ribonucleotiden.

Die Eosinophilen stehen in einem besonderen Zusammenhang mit dem parasymphatischen Nervensystem und mit allergischen Reaktionen. Die grundlegenden Untersuchungen von SCHLECHT zeigten, dass die Eosinophilen die Zellen der Allergie und Anaphylaxie sind. Ihre Aufgabe liegt demnach in der Verarbeitung anaphylaktischer und allergischer Antigene, also vor allem in der Unschädlichmachung artfremden Eiweisses oder anderer artfremder Stoffe oder körpereigener Zerfallsprodukte, wobei der Eosinophilengranulation und deren Fermente eine besondere Rolle zufällt. Sie treten daher im Zustand der erhöhten Empfindlichkeit vermehrt im Blut auf, so auch lokal an dem Ort der allergischen Reaktion. AUDIBERT nimmt

an, dass hierbei die eosinophilen Granula in die Zellumgebung ausgestossen werden und bezeichnet diesen Vorgang als Essaimage. Im klinischen Bild tritt die Eosinophilie als allergische Abwehrreaktion bei allen typischen allergischen Erkrankungen auf, wie Serumkrankheit, Heuschnupfen, Rhinitis vasomotorica, Urticaria und bei Tonussteigerung des parasymphatischen Systems. Ferner finden wir eine Eosinophilie postinfektionem, bei Arzneimittelvergiftungen, Wurmaffektionen, bei den Erkrankungen der rheumatischen Infektion, bei allergischen Gefässerkrankungen wie der Arteriitis nodosa und bei Scharlach. Auch bei malignen Tumoren wurde allerdings selten eine Eosinophilie beobachtet als Ausdruck der Empfindlichkeit gegenüber abgetragenen Tumoreiweiss.

Eine Aneosinophilie oder eine Eosinopenie wurde im anaphylaktischen Schock, auf dem Höhepunkt akuter Infektionen, besonders bei Typhus, Pneumonie und Diphtherie beobachtet. Sie ist der Ausdruck eines übersteigerten Reizes, wahrscheinlich im Sinne eines übermässig gesteigerten Verbrauches in der Peripherie.

ESSELLIER u. M. stellten fest, dass die bekannten Charcot-Leydenschen Kristalle unter bestimmten Bedingungen bei der Autolyse eosinophiler Granulocyten entstehen. Durch mechanische Schädigung der Eosinophilen in vitro ist die Bildung der Kristalle nachzuahmen.

Der Entstehungsort der Eosinophilen ist das Knochenmark oder andere Orte myeloischer Metaplasie. Als begünstigt für den Abbau werden ausserdem RES, Magen, Dünndarm und Lungen angesehen. (GROSS). Die Lebensdauer der Eosinophilen beträgt im gesamten 6 Tage, von denen sie 2 Tage im peripheren Blut zu finden sind. Ihre Zahl im peripheren Blut wird durch das Hypophysen - Nebennierenrinden - System gesteuert.

Erkenntnisse über die lebensnotwendige Funktion der NNR bis zum heutigen Stressbegriff.

Die medizinische Forschung hat in den letzten Jahrzehnten ein zunehmendes Interesse an der Erforschung der Funktion der Nebennierenrinde genommen, nachdem WHEELER und VINCENT 1919 entdeckt hatten, dass die Entfernung des Nebennierenmarkes keineswegs ernsthafte Symptome auslöste. Schon 1855 und 1856 zeigten BROWNE SEQUARD und ADDISON, dass NNR-lose Tiere nicht lebensfähig waren. 1930 gelang es REICHSTEIN und KENDALL ein kristallisiertes Hormon aus der NNR zu gewinnen, das jedoch noch keine sichtbare biologische Aktivität aufwies. Wenig später wurde erstmalig ein lebenserhaltendes Hormon aus der NNR von PFIFFNER und SWINGLE dargestellt. Die verschiedenen Untersucher nannten dieses Hormon Interrenin, Interrenalin bzw. Cortin. HARTMANN und THORN zeigten, dass durch dieses Hormon das Wachstum und Überleben junger adrenaletomierter Ratten ermöglicht werden kann.

Durch immer intensivere Untersuchungen gelang es nahezu 30 Substanzen aus der NNR aufzuklären (STAUDINGER und PFEFFER), von denen 6 "Cortinwirkung" besitzen, d.h. lebenserhaltend wirken. Derselbe Effekt kommt der ebenfalls aus der NNR isolierten sog. amorphen Fraktion zu.

Unter normalen Bedingungen ist der Bedarf an NNR - Hormonen gering. Steht der Organismus jedoch unter einer Belastung, so wird der Bedarf erhöht und die Nebennierenrinde beantwortet diesen Reiz mit einer erhöhten Ausschüttung ihrer Hormone. So zeigten SELYE und DALTON an Ratten, dass nach verschiedenen Belastungen die Eosinophilen fielen oder ganz aus dem strömenden Blut verschwanden. Die Hapterscheinungen waren Vergrößerung der Nebennierenrinde mit den histologischen Zeichen einer übermäßigen Tätigkeit. Nach Adrenaletomie war bei einer Reizsetzung keine Eosinopenie festzustellen, während bei Entfernung der Hypophyse die Reaktion der NNR nur sehr gering war. Hieraus schloss SELYE, dass der Reiz die Rindenreaktion durch ein adrenocorticotropes Hormon, jetzt als ACTH bekannt, erzeugt. Erst kürzlich konnte HUME nachweisen, dass die Reaktion bei Entfernung des Hypothalamus nicht eintritt. Durch die von ihm

durchgeführten Untersuchungen wird in der Reizbeantwortung eine hormonale Stimulierung der Hypophyse durch den Hypothalamus wahrscheinlich gemacht.

Bei der Reizbeantwortung des Organismus haben wir zwischen dem spezifischen und unspezifischen Reiz zu unterscheiden. Der spezifische Reiz greift lokal an, während der gleichzeitig unspezifische Reiz auf dem Weg über die hypothalamischen Zentren die Hypophyse zu vermehrter Ausschüttung von ACTH veranlasst. Bei dem Reiz einer Infektionskrankheit z.B. ist zu unterscheiden zwischen der spezifischen Giftwirkung und dem unspezifischen Reiz, der eben mit dem Mechanismus der unspezifischen Reizabwehr über Hypophyse und Nebennierenrinde beantwortet wird. Dabei wird der auslösende Faktor als Stressor bezeichnet, der Beanspruchungszustand durch den Stressor als Stress. Im besonderen ist ein Stress der Beantwortungszustand des Organismus auf einen reizauslösenden Faktor, der aus Infekten, Intoxikationen, Träumen, Operationen, nervöser Aufregung, Hitze, Kälte oder Röntgenbestrahlung bestehen kann.

Mit dem Begriff des "Allgemeinen Adaptationssyndroms" fasste SELYE die von ihm und verschiedensten anderen Autoren wie z.B. LANGENDORFF und TONUTTI beobachteten immer wiederkehrenden organischen Veränderungen zusammen, die mit der Stressbeantwortung eng verbunden sind. Als die Hauptsymptome fanden sich im Tierversuch das Auftreten einer NNR - Hyperplasie mit gesteigerter Hormonausschüttung und starker mitotischer Proliferation und Involution des Thymo - Lymphatischen Apparates und Eosinopenie. Ausserdem beobachtete Selye als zum AAS gehörende Symptome: das Auftreten von Magen und Darm - Ulcera, allgemeinen Gewebeskatabolismus, Natrium- und Chlorretention, negative Kaliumbilanz, Herabsetzung der Entzündungstendenz der Gewebe, Herabsetzung des Widerstandes gegen Infektionen und unter Umständen Blutverwässerung mit Kreislaufdekompensation. HOFF beschreibt als zu diesem Symptomenkomplex gehörig: leichte Blutdrucksteigerung, Blutzuckeranstieg, acidotische Verschiebung der Alkaliereserve und einen Abfall des Albumin/Globulin - Quotienten.

Weiter stellte SELYE, TONUTTI und SAYERS fest, dass sich die unter ACTH - Einfluss auftretenden Veränderungen der Rinden-

reaktion beim AAS in drei verschiedene Stadien einteilen lassen:

I. Das Stadium der Alarmreaktion (Selye) bzw. das Stadium der akuten Belastung (Tonutti) wird durch eine kurze und schwere Belastung herbeigeführt, durch die es zur Ausschüttung der gesamten vorhandenen Rindenhormone und als Folge zu vorübergehenden Insuffizienzerscheinungen kommt. Klingt der Reiz rasch ab, so ist nach 24 Stunden wieder der Ausgangszustand erreicht.

II. Hält der Reiz längere Zeit an, so kommt die Nebennierenrinde in das Stadium der Resistenz (Selye) bzw. das Stadium der Anpassung (Tonutti) mit den Zeichen der "progressiven Transformation" d.h. einer starken Proliferation von sekrettauglichem Parenchym seitens der Nebennierenrinde. Der Zustand der progressiven Transformation gewährleistet eine erhöhte Funktionsfähigkeit des Rindenorgans und dadurch eine maximale Resistenz des Organismus gegenüber dem Stressor. Klingt der Reiz ab und somit auch die corticotrope Aktivität der Hypophyse, so erreicht das Drüsenparenchym über dem Wege der regressiven Transformation seinen Ausgangszustand.

III. Dauert der Beanspruchungszustand durch den Stressor zu lange an, so tritt der Erschöpfungszustand der Nebennierenrinde ein. Diese ist nicht mehr imstande, den Bedarf des Körpers an Rindenhormonen zu decken und ein völliges Versagen der Anpassungskräfte ist die Folge.

Welches Stadium nun im Einzelfall ausgelöst wird und die sich daraus ergebenden Folgen für den Organismus hängt von der Stärke und Dauer des auslösenden Reizes und vom Ausgangszustand der Nebennierenrinde ab. Es ist z.B. bekannt, dass der Addison-kranke durch sonst banale Infekte in eine bedrohliche Krise kommen kann. Da das noch vorhandene Parenchym seiner insuffizienten Nebennierenrinde zur Stressbeantwortung nicht mehr ausreicht, tritt hier früher als beim NNR - Gesunden der Erschöpfungszustand ein.

JAFFE und STERNBERG zeigten, dass bei zielstrebigem körperlichem Training die Nebennierenrinde sich im Vergleich zum Mark vergrößert. Sportliche Höchstleistungen gehen immer ein-

her mit vermehrter Hormonproduktion.

Wir unterscheiden drei Hauptgruppen an Rindenhormonen, die Gluco- und die Mineralocorticoide und die Androgene. Die corticotrope Wirkung der Hypophyse erstreckt sich fast ausschliesslich auf die Glucocorticoide, die demnach den entscheidenden Anteil bei der Stressbeantwortung des Organismus haben. Dagegen nehmen die Mineralocorticoide auf die Symptome des AAS keinerlei Einfluss, sie wirken sogar ausgesprochen antagonistisch bezüglich der verminderten Entzündungstendenz des Gewebes, welches ja einen wesentlichen Bestandteil des AAS darstellt.

Die Mineralocorticoide, deren eigentliche Wirkung eine prophlogistische vor allem auf Bindegewebs- und Gefässsystem und die Niere ist, erlangen ihre Bedeutung erst bei den sog. "Adaptationskrankheiten" (Selye). Durch einen lang andauernden Stress verlagert sich das normalerweise herrschende Gleichgewicht zwischen Gluco- und Mineralocorticoiden und die Mineralocorticoide treten in den Vordergrund. Sie bedingen sodann die sog. "allergische Entzündungstendenz" und der Organismus neigt auffallend zu Entzündungen jeglicher Art wie Myocarditis, Polyarthrititis und Arteriitis.

HARTENBACH beschrieb die Bedeutung der NNR bei einer operativen Belastung. Er konnte sowohl bei kleinen als auch bei mittleren und grossen Eingriffen fast immer ein Absinken der Eosinophilen bis zum Nullpunkt beobachten, sogar bei Patienten mit einer insuffizienten NNR. Dies erklärt sich darin, dass die Eosinophilen ausserordentlich empfindlich reagieren und bereits ein Anstieg der Glucocorticoide um das Doppelte ihr vollkommenes Verschwinden aus dem peripheren Blut veranlasst (Hartenbach). In den folgenden Tagen postoperationem kam es bei günstigem Verlauf analog dem Absinken der erhöhten Glucocorticoidwerte zu einem Anstieg der Eosinophilen bis zur Erreichung der Norm. Eine verzögerte postoperative Heilphase war in einem kaum merklichen Wiederanstieg der Eosinophilen zu erkennen. Bei Fällen mit letalem Ausgang beobachtete HARTENBACH eine Eosinopenie trotz niedrigen oder unter die Norm abgefallenen Corticoidwerten und ein Ausbleiben des Wiederanstieges der Eosinophilen. Nachdem die Eosinophilen nicht allein abhängig sind von der

Glucocorticoidproduktion sondern auch von der Regenerationskraft des Knochenmarks schliesst HARTENBACH in diesen Fällen auf einen Zusammenbruch der Funktion des Knochenmarkes.

Nach BEBLINGER werden klinische Zeichen von Nebennierenrinden-Insuffizienz erst deutlich, wenn etwa 9/10 beider NNR zerstört sind. An erster Stelle unter den zerstörenden Prozessen steht hier die Tuberkulose, deren Diagnose sehr schwierig ist und amerikanischen Statistiken zufolge 6 x häufiger autoptisch als klinisch gestellt wird.

Der Thorn - Test und seine klinische Bedeutung.

THORN, FORSHAM, PRUNTY und HILLS stellten fest, dass bei zusätzlicher Gabe von ACTH eine Eosinopenie die Folge ist als Effekt der Aktivierung der Nebennierenrinde. Dies war Veranlassung, diese Erscheinung als Test für die Wirksamkeit des Präparates bei Organgesunden und als Probe der Leistungsfähigkeit der NNR an Organkranken zu benützen. Dieser Test ist seit 1948 unter dem Namen Thorn - Test in der Medizin bekannt und soll geeignet sein Aufschluss über die NNR - Leistung zu geben. Im besonderen besteht der Original - Thorntest in der Zählung der Eosinophilen und gleichzeitigen Bestimmung des Harnsäure - Kreatinin - Quotienten bei ACTH - Applikation.

Thorn injizierte beim nüchternen Patienten 25 I.E. ACTH i.m. bei vorausgegangener Eosinophilenzählung. Bei NNR - Gesunden konnte er einen Eosinophilensturz um mehr als 50 % feststellen mit einem Maximum bei 4 Stunden nach der intramuskulären Verabreichung. Bei Patienten mit den klassischen Zeichen eines Addison, also im Zustand der NNR - Insuffizienz, war ein durchschnittlicher Abfall von nur 7 % zu beobachten. Durch Gaben von Glucocorticoiden liess sich jedoch auch hier in mittlerem Masse eine Eosinopenie auslösen.

Nicht immer handelt es sich jedoch bei einem Ausbleiben des Eosinophilensturzes um eine Störung der Rinde, vielmehr können die Hormone zwar gebildet werden, kommen aber in der Peripherie nicht zur Wirkung, d.h. es fehlen die peripheren Wirkungs-

bedingungen wie z.B. beim Myxödem in Folge von Thyroxinmangel oder bei Hypochlorämie in Folge Natriummangels. Die sog. tertiäre Nebennierenrinden-Insuffizienz tritt jedoch äusserst selten auf. Bedeutend häufiger findet sich die sekundäre NNR - Insuffizienz, bei der die Rinde in Folge ungenügender Bildung von ACTH bei organischen Hypophysen - Verderlappeninsuffizienzen oder ungenügender hypothalamischer Steuerung inaktiv ist und dadurch auf exogenes ACTH zunächst nicht reagiert. Thorn empfahl deshalb zur weiteren Differenzierung den 48 - Stunden - Test mit ACTH, falls der 4 - Stunden - Test negativ ausfalle. Er gibt weiterhin alle 6 Stunden 10 I.E. ACTH i.m. bis zu 48 Stunden und erreicht dadurch eine kontinuierliche Stimulierung der NNR und eine Mobilisierung der potentiellen Reserve dieses Organs. Eine weitere Modifizierung wird von WEISSBECKER angegeben, der Depot - ACTH anwandte und durch dieses weit angenehmere Verfahren die gleichen Resultate erzielen konnte. Am günstigsten erwies sich die Verabreichung von ACTH in Form einer Dauertropfinfusion mit physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerlösung, da bei intramuskulärer Verabreichung das ACTH bereits im Muskel durch Proteasen teilweise abgebaut wird.

Aufschlussreiche Ergebnisse zur ACTH - Forschung wurden anlässlich der "Barcelona-Konferenz" gegeben. Sprechler u.a. fanden eine direkte Proportion zwischen der ACTH - Infusion und dem Logarithmus der Corticoidausscheidung im Urin. Durch die i.v. Applikation fanden RENOLD, FORSHAM, MAISTERRENA und THORN bei einer Dauertropfinfusion über 8 Stunden die maximale Reaktion der NNR mit einer Eosinopenie von durchschnittlich 94 %. RENOLD u.M. bestätigten dies inzwischen und schufen weitere Klarheit, indem sie erklärten, dass der Leistungsanstieg zur Infusionsdauer proportional ist. Nach MILLER liegt für ACTH der Schwellenwert für eine deutlich eosinopene Wirkung bei 5 I.E..

Verschiedene Autoren haben sich in den letzten Jahren mit der Brauchbarkeit des Thorntestes auseinandergesetzt. So schreibt SELYE, dass dieser wegen seiner grossen Fehlerbreite, womit u.a. die physiologischen Tagesschwankungen und die Grenzen der gegenwärtigen Methoden zur Bestimmung der Eosinophilen zu

bedenken sind, nur im Zusammenhang mit einem klinischen Befund verwertet werden sollte.

A. LÜTZENKIRCHEN stellte fest, dass der Thorntest ein begrenztes diagnostisches Hilfsmittel sei, dass aber mehrmaliger positiver Ausfall für ein normal funktionierendes Hypophysen-NNR-System spricht, mehrmaliger negativer Ausfall jedoch suspekt ist und als pathognomisch für eine Störung in diesem System angesehen werden kann. Auch WILLIAM BEST besteht auf Wiederholung des Thorntestes trotz sorgsamster Technik.

HARTENBACH wandte den Thorntest an 60 Organgesunden an und konnte durch das Verhalten der Eosinophilen und der Glucocorticoide eine altersmässige Abgrenzung beobachten. Er injizierte in Form einer Dauertropfinfusion 75 I.E. ACTH und erreichte damit eine einer mittelschweren Operation gleichkommende Stimulierung der NNR!

Bei jüngeren Personen im Alter von ca. 20 - 40 Jahren fand er durchschnittlich 200 Eos. pro cmm, die nach ACTH - Infusion stets unter 20 und häufig auf 0 absanken. Sie erreichten nach spätestens 36 Stunden den Ausgangswert.

Im Alter von 40 - 60 Jahren fanden sich ähnliche Ausgangswerte. Die Eosinophilen sanken schneller und erreichten fast stets den Nullpunkt. Ihr Anstieg verzögerte sich jedoch und sie erreichten den Ausgangswert erst nach 2 - 3 Tagen.

Unterschiedlich verhielten sich die Eosinophilen beim alternen Menschen. Sie waren entweder entsprechend der verminderten Corticoidproduktion stark erhöht oder trotz dieser abnorm niedrig. Ihre Reaktion auf den ACTH - Stress war sehr verschieden.

Diese Erkenntnisse dienten ihm als Grundlage für seine Untersuchungen, das Reaktionspotential des Organismus bereits vor der Operation zu erfassen, um im Bedarfsfalle durch eine sinn-gemasse Substitutionstherapie die Operationsgefährdung zu verringern.

Über das Schicksal der Eosinophilen fehlt bis heute jeder Beweis eines gesteigerten Abbaues, zudem diese zu den resistentesten der myeloischen Reihe gehören. Die Milz wurde mit

dieser Erscheinung in Zusammenhang gebracht, doch besteht eine Eosinopenie auch bei Splenektomie, wenn auch teilweise nicht so auffallend (PFEIFFER).

Eigene Untersuchungsanordnung.

Wir wandten an 52 Patienten mit chirurgischen Erkrankungen den Thorntest an, und zwar in der von HARTENBACH angegebenen Modifikation. Dieser zeigte durch zahlreiche Versuche, dass eine geringe Dosierung von ACTH keine brauchbaren Ausschläge ergibt. Um die einer mittelschweren Operation gleichkommenden NNR - Stimulierung zu erreichen bedarf es einer Zufuhr von 75 - 100 I.E. ACTH, die wir dem Patienten in Form einer 4 - 5 Stunden einlaufenden Dauertropfinfusion verabreichten. Die Eosinophilenzählungen wurden am nüchternen Patienten vor der Infusion um 8 Uhr, nach der Infusion und 2 Stunden nach Beendigung derselben vorgenommen. Bei verschiedenen Patienten wurden die Eosinophilen 24 Stunden nach Anlegen der Infusion kontrolliert.

Die Bestimmung des Harnsaure/Kreatinin-Quotienten im Harn wurde unterlassen.

Die Methodik der Zählung der Eosinophilen.

Um bei der Bestimmung der Eosinophilenzahlen möglichst exakte Ergebnisse zu erzielen, ist es erforderlich, die Zellen unter Anwendung einer elektiv dieselben darstellenden Färbe- und Verdünnungsflüssigkeit in der Zählkammer zu zählen. Die Bestimmung der Eosinophilen durch Differenzierung der Zellen im gefärbten Blutaussstrich (nach P. EHRLICH) ist nicht geeignet, da die Ergebnisse dieser Methode mit einer besonders starken Streuung behaftet sind.

Wir nahmen die Zählung der Eosinophilen in der Zählkammer vor, die ausser einer geringeren Fehlerbreite den Vorteil einer einfachen und schnelleren Handhabung hat und eine direkte Zahl pro cmm Blut liefert. Wir verwendeten die von RANDOLPH 1944 angege-

bene Verdünnungsflüssigkeit:

Phloxin	0,1
Propylenglykol	50,0
Auqa dest.	50,0

Bei dieser Methode bleiben alle eosinophilen Zellen intakt, während die ihrer Natur nach hypotonischen acetonhaltigen Verdünnungsflüssigkeiten - wie die von DUNGER beschriebene und ihre Modifikationen (nach CAMARA und ALVAREZ, THORN, RECENT u.a.) innerhalb kurzer Zeit zu einer Rupturierung von vielen eosinophilen Zellen führen. Weitere Vorteile von Propylenglykol gegenüber acetonhaltigen Verdünnungsflüssigkeiten bestehen darin, dass die Propylenkloykollösungen viel schwerer flüchtig sind und so einen geringeren Grad der Verdunstung zeigen. Ferner lässt die höhere Viskosität der Verdünnungsflüssigkeit kein schnelles Absinken und Zusammenklumpen der Zellen in der Pipette und der Zählkammer zu.

Das Blut wurde in einer Leukocytenpipette mit der Flüssigkeit im Verhältnis 1 : 10 verdünnt und durch ca. 3 Minuten währendes starkes Schütteln der Pipette mit jener gründlich durchgemischt. Während des Schüttelns konnte man beobachten, wie der anfangs trübe Pipetteninhalt allmählich völlig durchsichtig wird: die Lösung bewirkt, dass die Erythrozyten innerhalb dieser kurzen Zeit verschwinden. Diese Tatsache beruht jedoch nicht auf Grund einer echten Hämolyse, sondern die Erythrocyten nehmen lediglich dieselbe Dichte an wie das umgebende Medium und verlieren infolge der dadurch bedingten Angleichung an die Lichtbrechungskraft des Mediums ihre Sichtbarkeit.

Es ist erforderlich, die Pipetten mindestens 10 - 15 Minuten liegen zu lassen um eine optimale Anfärbung zu erhalten. Vor Füllung der Zählkammern wurden die Pipetten jeweils noch einmal kurz geschüttelt, um die homogene Verteilung der Zellen in der Zählflüssigkeit wiederherzustellen, die infolge Absinkens derselben in der oft langen Zwischenzeit mehr oder weniger verlorengeht. Mit der Auszählung wurde 5 Minuten nach Füllung der Kammern begonnen, nachdem sich die Zellen am Boden derselben

abgesetzt haben. Als Zählkammer wurde die Leukocytenkammer nach Fuchs - Rosenthal verwendet.

Die Eosinophilen waren an ihrer leuchtend roten Farbe und ihrer Grösse leicht erkennbar.

Die Zählungen der Eosinophilen wurden im Kapillarblut, das gelegentlich aus der Fingerbeere entnommen wurde, ausgeführt. Es wurde stets darauf geachtet, dass der Einstich tief genug war, um Fehler durch Pressen zu vermeiden.

Alle erforderlichen Manipulationen sowie sämtliche Auszählungen wurden nur vom Verfasser allein unter grösstmöglicher Sorgfalt vorgenommen.

Jedem angegebenen Einzelwert liegt der Mittelwert aus 6 Kammerzählungen zugrunde. Die Fehlerbreite für die ermittelten Eosinophilenzahlen beträgt nicht mehr als $3 \pm 10 \%$.

Das Verhalten der Eosinophilen bei Endangitikern nach einen
ACTH - Stress.

Die Endangiitis obliterans wurde erstmals von Winiwarter beschrieben. Pathologisch anatomisch handelt es sich um eine entzündliche Gefässerkrankung bei der subintimale Gewebswucherungen vornehmlich die Lichtung der Arterien einnehmen und schliesslich zu sekundären thrombotischen das Gefäss völlig verschliessenden Krankheitsveränderungen führen. Klinisch kommt es durch die immer weiter fortschreitenden Durchblutungsstörungen zu krampfartigen Sensationen und es entsteht bei Befall der Beinarterien das Bild des "intermittierenden Hinkens".

Die Ursache dieser Erkrankung ist noch nicht geklärt. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Sensibilisierungskrankheit. Eine Rolle spielen wahrscheinlich Herdinfektionen und Nikotinabusus. Es bestehen Beziehungen zu Kälteschaden und Nervenkrankheiten.

Die Erkrankung befällt hauptsächlich Männer im Alter von 25 - 50 Jahren.

Wir führten den ACTH - Test an 8 Patienten durch. Die Ausgangswerte waren teilweise erhöht, was die Vermutung zu bestätigen scheint, dass es sich hierbei um eine allergische Erkrankung handelt. Der Eosinophilensturz erfolgte zögernd und vollkommen unterschiedlich. Von 3 Patienten, die wir nach 4 Wochen erneut testeten, lieferten zwei eine bedeutend günstigere EOS - Reaktion. (Siehe Abb. 1).

Das Verhalten der Eosinophilen bei operablem Carcinom nach einem ACTH -Stress.

Bei vier Patienten, die an einem noch operablem Carcinom erkrankt waren, fanden wir normale Ausgangswerte mit durchschnittlich 142 Eos. pro cmm und eine unterschiedliche Stressbeantwortung.

Bei einem 42 - jährigen Patienten mit Rectum - Ca. führten wir vor dem Anlegen eines anus praeter den ACTH - Stress durch. Er beantwortete diesen äusserst zögernd. Fünf Wochen nach der Operation bei Wiederholung des ACTH - Testes fanden wir dagegen eine vollkommen normale Eosinophilenreaktion. (Siehe Abb. 2).

Das Verhalten der Eosinophilen bei inoperablem Carcinom nach einem ACTH - Stress.

Wir nahmen unsere Untersuchungen an elf fast durchwegs im mittleren Alter stehenden Patienten vor, die an einem inoperablem Carcinom erkrankt waren.

Es fanden sich im Durchschnitt verhältnismässig niedrige Ausgangswerte und eine zögernde Stressbeantwortung. Ihr Anstieg nach 24 Stunden erfolgte kaum wahrnehmbar. (Siehe Abb. 3). Nach HARTENBACH ist dieses Verhalten ein sicheres Zeichen der Erschöpfung der Nebennierenrinde. Offenbar besteht ausserdem eine Knochenmarksinsuffizienz, wodurch der Schluss naheliegt, dass die Funktion zahlreicher Organsysteme stark reduziert ist.

Eine Irregularität fanden wir in dem Verhalten der Eosinophilen bei diesem Test - Stress an einem 72 - jährigen Patienten mit fortgeschrittenem und stark metastasenstreuendem Prostata - Carcinom. Der Patient befand sich bereits in stark kachektischem Zustand. Die Eosinophilen stiegen nach Beendigung der Infusion bei analogem Verhalten der Corticoidausscheidung von 9 pro cmm auf 14 pro cmm. Wie HARTENBACH nachweisen konnte werden durch ACTH die einzelnen Hormongruppen in verschiedener Stärke beeinflusst, wobei die Gluco- und 17-Ketosteroido offenbar am stärksten angeregt werden. Es ist nach HARTENBACH durchaus möglich, dass durch ACTH die 17-Ketosteroido und auch die Oestrogene partiell einen stärkeren Anstieg erfahren und dadurch die Mehrproduktion der Glucocorticoide unterdrückt und sogar die Normalproduktion herabgesetzt wird. Daraus erklärt sich zwangsläufig der paradoxe Anstieg der Eosinophilen.

Das Verhalten der Eosinophilen bei chronischen Erkrankungen
nach einem ACTH - Stress.

Wir führten den ACTH - Test an 6 Patienten durch, von denen drei an Ulcus ventriculi, zwei an Cardiospasmus und ein Patient an Nebenhoden - Tub. erkrankt war.

Es fanden sich im Durchschnitt normale Ausgangswerte und eine etwas verzögerte Stressbeantwortung. Bei der 2 - stündigen Kontrolle nach Ablauf der Infusion waren die Eosinophilen jedoch fast völlig (0-3 pro cmm) aus dem strömenden Blut verschwunden (Siehe Abb. 7).

Nach den bisherigen Anschauungen musste daraus der Schluss erlaubt sein, dass die Nebennierenrinde trotz der chronischen Belastung durch die Erkrankung ein ausreichendes Reaktionspotential besitzt.

Das Verhalten der Eosinophilen bei Sudeck nach einem ACTH - Stress.

Bei der Sudeckschen Knochendystrophie handelt es sich um eine entzündliche acidotische Osteopathie. Die Veränderungen betreffen nicht nur den Knochen, sondern auch Muskulatur, Gelenkkapsel, Sehnen, Haut und Anhanggebilde und zeigen segmentale Anordnung mit auffallend distaler Orientierung des trophischen Streuungshofes.

Den meisten Sudeckschen Erkrankungen geht ein Trauma in Form einer Fraktur, einer Verrenkung oder Verstauchung voraus. Als begünstigend wirken vor allem Behandlungsfehler wie mangelhafte Ruhigstellung und schlechte Einrichtung der Knochenbrüche. Auch als Folge von Erfrierungen und innerer Krankheiten wie schmerzhafte Neuritiden, Endangiitis obliterans und Nervenlähmungen wurde ein Sudeck beobachtet.

Es liegt die Vermutung nahe, dass es sich hier um eine Adaptationskrankheit handelt. Der dieser Erscheinung vorausgegangene Stress, wie z.B. das Trauma, führte zu einer Entgleisung des AAS und es kam auf Grund der prophlogistischen Wirkung der nun vorherrschenden Mineralocorticoide zu den entzündlichen Veränderungen.

Die drei von uns untersuchten Patientinnen lieferten jedoch eine vollkommen normale Eosinophilen - Reaktion. (Siehe Abb. 4).

Das Verhalten der Eosinophilen bei NNR - Erkrankungen nach einem ACTH - Stress.

Wir nahmen an einem 19 - jährigen Patienten mit einem Morbus Cushing und einer 25 - jährigen Patientin mit einem Pseudohermaphroditismus unsere Untersuchungen vor.

Das Cushing - Syndrom wird bekanntlich durch vermehrte Glucocorticoidbildung, den Hypercorticoidismus, hervorgerufen, bedingt durch einen Hypophysentumor, einen Tumor der Nebennierenrinde oder durch Störung der thalamischen Zentren.

Unsere Untersuchungsergebnisse ergaben keinerlei Anhalt für eine krankhafte Veränderung.

Die Werte waren:

vor ACTH	nach ACTH	2 Stunden nach ACTH
87	29	13

Hyperplasie oder Tumorerkrankung der Nebennierenrinde, die vermutlich durch hormonelle Einwirkungen seitens der Hypophyse verursacht werden, können zu dem adrenogenitalen Syndrom, dem Pseudohermaphroditismus führen, der im Gegensatz zum Morbus Cushing durch Überproduktion von heterosexuellen Hormonen entsteht.

Das von uns kontrollierte Verhalten der Eosinophilen zeigte jedoch eine vollkommen normale Reaktionsfähigkeit der Eosinophilen.

Die Werte waren:

vor ACTH	nach ACTH	2 Stunden nach ACTH
41	9	0

Z u s a m m e n f a s s u n g

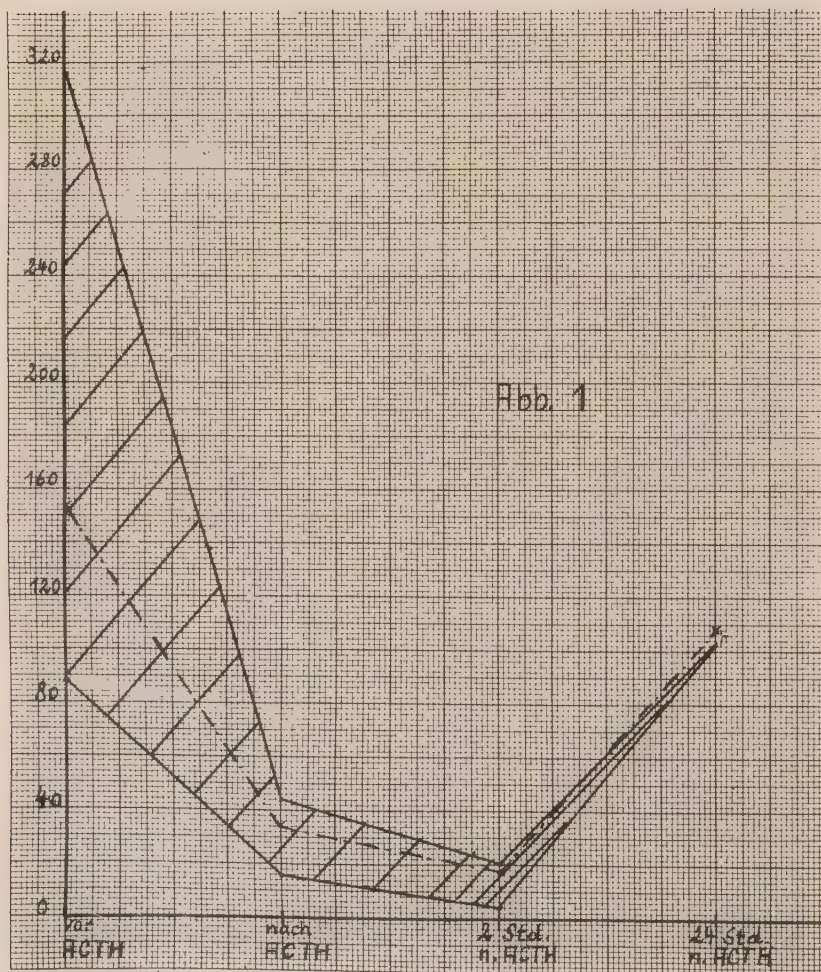
Aus unseren Ergebnissen glauben wir entnehmen zu können, dass selbst Maximalreize der Nebennierenrinde durch hohe ACTH-Gaben nicht in der Lage sind, Veränderungen der Eosinophilenzahl in der Weise vorzunehmen, dass Rückschlüsse auf die Nebennierenrindenleistung gezogen werden können. In der Chirurgischen Klinik wurde durch H a r t e n b a c h in zahlreichen Voruntersuchungen mit kleineren ACTH-Dosen bis zu einer halben Einheit i.v. bereits festgestellt, dass die Eosinophilenschwankungen wohl eine gewisse Abhängigkeit von der Nebennierenrindenfunktion aufweisen, jedoch in ihrem Verhalten derart sensibel sind, dass bereits unerschwellige Dosen mitunter zu erheblichen Eosinophilenstürzen führen können, ohne dass eine Mehrproduktion des hierfür spezifischen Hormones fassbar gewesen wäre. Andererseits ist es auch nicht möglich, die Eosinophilenproduktion alleine von der Produktionsgrösse der Glucocorticoide abhängig zu machen, da dieses Hormon ja nicht direkt auf die Entwicklung der Eosinophilen einen Einfluss hat, sondern nur indirekt über den Weg des Knochenmarkes. Andererseits sind auch noch andere Faktoren wie z.B. Allergene bei der Bewertung der Eosinophilenzahl mit zu berücksichtigen.

Wenn wir weiterhin bedenken, dass nach den Untersuchungen von H a r t e n b a c h durch das adenocorticotrope Hormon die Produktionsfähigkeit der Nebennierenrinde in ihrer ganzen Breite erfasst wird und die Anregung der einzelnen Hormongruppen auch bei voller Leistungsfähigkeit der Nebennierenrinde sehr verschiedenen und z.T. paradox sein kann, so ist es verständlich, dass die Schwankungen der Eosinophilen nicht Ausdruck der jeweiligen Nebennierenrindentätigkeit sein können. Da weiterhin bereits eine geringgradige Erhöhung der Produktion der Glucocorticoide zu einem erheblichen Abfall bis zu einem Schwinden der Eosinophilen führen kann, ist aus dieser Eosinophilenreaktion weder die Grösse noch die Dauer der Mehrproduktion der Glucocorticoide zu ersehen. Als einzig fassbares und sicher verwertbares Symptom ist das verzögerte oder ausbleibende Ansteigen der Eosinophilen nach einem Stress zu beurteilen. Dieses weist auf eine Insuffi-

zienz des Knochenmarkes und einer mangelnden Erholungsfähigkeit desselben hin und erlaubt den Verdacht einer allgemeinen Vitalitätsschwäche. Indirekt zeigt es uns damit auch eine Insuffizienz des innersekretorischen Systems an.

Aus unseren Aufzeichnungen nach Überprüfung der Eosinophilen-schwankungen bei den verschiedensten chirurgischen Erkrankungen glauben wir einen Beitrag dazu geliefert zu haben, dass der Thorntest nicht die ihm zugesprochene klinische Bedeutung hat, und auch die Wiederholung desselben die Beurteilung der innersekretorischen Reaktionslage eines Patienten, insbesondere des Vorliegens einer Nebennierenrindensuffizienz nicht zulässt.

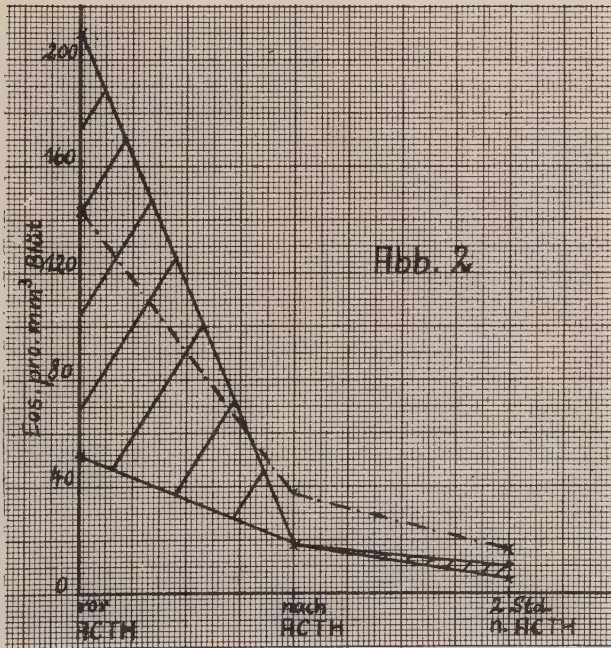
Das Verhalten der Eosinophilen bei Endangitikern nach einem
A C T H - Stress.



--- = Durchschnittswert

//// = Darstellung der Streubereiche

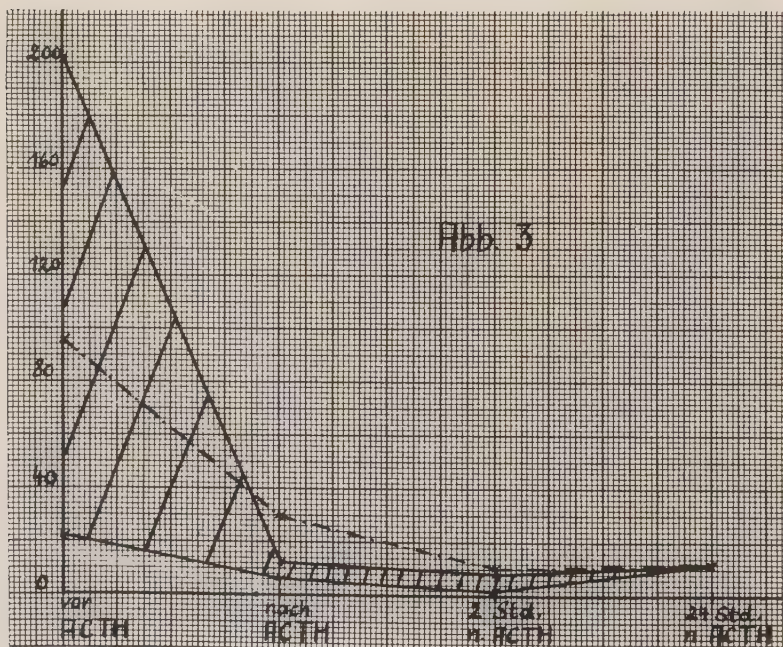
Das Verhalten der Eosinophilen bei operablem Carcinom nach einem A C T H - Stress.



--- = Durchschnittswert

///// = Darstellung des Streubereiches

Das Verhalten der Eosinophilen bei inoperablem Carcinom nach einem A C T H - Stress.

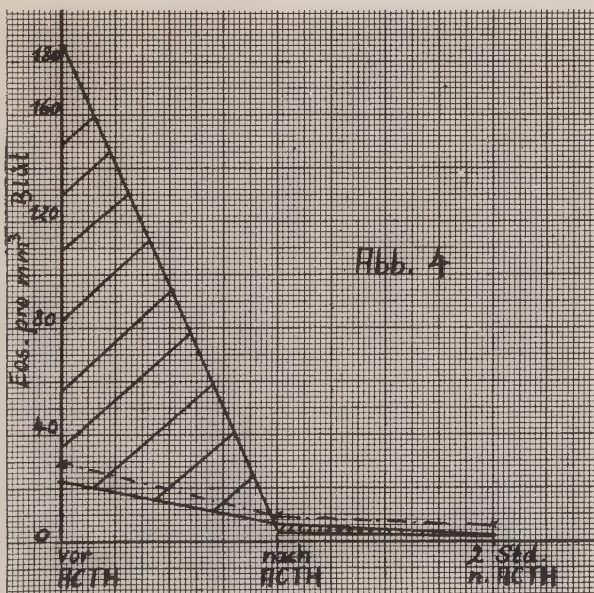


-.-.- = Durchschnittswert

///// = Darstellung des Streubereiches

Das Verhalten der Eosinophilen bei Sudeck nach einem

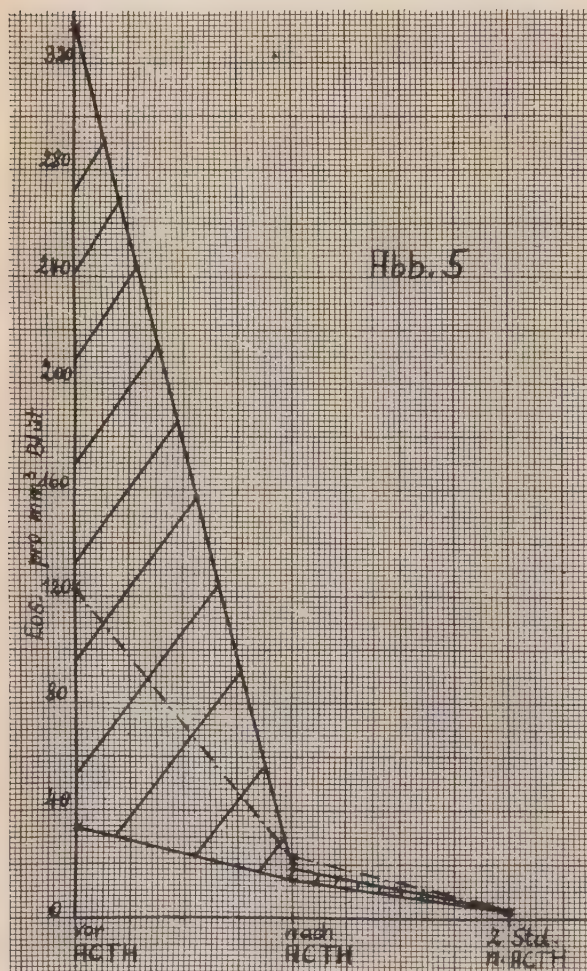
A C T H - Stress.



-.-.- = Durchschnittswert

//// = Darstellung des Streubereiches

Das Verhalten der Eosinophilen bei chronischen Erkrankungen
nach einem A C T H - Stress.



-.-= Durchschnittswert
///= Darstellung des Streubereiches

Verhalten der Eosinophilen bei Endangitikern nach einem
A C T H - Stress.

Nr.	Alter	vor ACTH	nach ACTH	2 Std.n.ACTH	24 Std.n.ACTH
1	66 J.	318	44	19	106
2	67 J.	131	69	19	131
3	67 J.	237	44	44	-
4	61 J.	122	25	16	90
5	54 J.	97	34	6	112
6(1)	66 J.	125	16	3	-
7(4)	61 J.	121	46	-	-
8	50 J.	87	16	3	106
9	51 J.	225	22	19	-
10	38 J.	100	-	16	-
11(3)	67 J.	97	13	0	-

Das Verhalten der Eosinophilen bei inoperablem Carcinom nach
einem ACTH - Stress.

Nr.	Alter	v.ACTH	n.ACTH	2 Std.n.ACTH	24 Std.n.	Diagnose
1	56 J.	156	111	-	-	Magen-Ca.
2	68 J.	125	37	-	-9	Pankreas-Ca.
3	52 J.	149	24	-	-	Magen-Ca.
4	55 J.	53	9	3	22	Magen-Ca.
5	47 J.	39	16	-	-	Cardia-Ca.
6	42 J.	22	6	3	3	Blasen-Ca.
7	59 J.	169	31	9	-	Magen-Ca.
8	72 J.	9	14	14	-	Prostata-Ca.
9	58 J.	203	12	9	-	Mastdarm-Ca.
10	78 J.	50	29	13	-	Magen-Ca.
11	41 J.	103	34	16	-	Lungen-Ca.

Das Verhalten der Eosinophilen bei operablem Carcinom nach

A C T H - Stress.

Nr.	Alter	v.ACTH	n.ACTH	2 Std.n.ACTH	24 Std.n.	Diagnose
1	42 J.	181	66	19	144	Rectum-Ca.
2	61 J.	212	19	3	-	Cardia-Ca.
3	46 J.	53	19	9	-	Magen-Ca.
4	47 J.	144	75	28	-	Penis-Ca.
5(1)	42 J.	122	16	6	-	Rectum-Ca.

Das Verhalten der Eosinophilen bei Sudeck nach einem

A C T H - Stress.

Nr.	Alter	v.ACTH	nach ACTH	2 Std. nach ACTH
1	61 J.	91	22	13
2	72 J.	187	3	3
3	67 J.	22	6	3

Das Verhalten der Eosinophilen bei chronischen Erkrankungen nach einem ACTH-Stress.

Nr.	Alter	v.ACTH	n.ACTH	2 Std.n.ACTH	Diagnose
1	47 J.	59	6	0	Nebenhodentub.
2	65 J.	334	19	3	Ulcus ventrikuli
3	45 J.	72	44	3	Ulcus ventrikuli
4	54 J.	34	16	3	Cardiospasmus
5	61 J.	169	22	3	Ulcus ventrikuli
6	36 J.	72	25	1	Cardiospasmus

Das Verhalten der Eosinophilen bei Gesunden nach einen ACTH-Stress.

Nr.	Alter	v.ACTH	n.ACTH	2 Std.n.ACTH	Diagnose
1	30 J.	59	9	3	Kieferfraktur
2	32 J.	103	25	16	Verd.a.Cystenniere
3	43 J.	22	3	3	Leistenbruch
4	28 J.	46	16	3	Fraktur
5	58 J.	16	6	0	Magenpolyp
6	50 J.	21	6	3	Oesophagusventrikel
7	25 J.	50	9	3	Leistenbruch
8	52 J.	146	84	37	Leistenbruch
9	20 J.	62	16	6	Nabelbruch

Das Verhalten der Eosinophilen bei Prostatikern nach ACTH-Stress.

Nr.	Alter	vor ACTH	nach ACTH	2 Std.nach ACTH
1	77 J.	62	22	9
2	72 J.	56	28	9
3(2)	72 J.	24	13	6

Essellier A.F., H.R.

Über die Natur der Charcot-Leydenschen Kristalle.

Lin. Wschr. 1955, 1040

Gross, Rudolf

Biology and regulation of eosinophilic granulocytes.
Rer. d'Hérnatol 9, 504-509
(1954)

Gross Rudolf, Siecke U.

Über die Beziehungen zwischen Blut- und Knochenmarkswirkungen des ACTH, bes. bei den Eosinophilen.

Klin. Wschr. 456 - 462 (1952)

Halberg, R., Visscher, M.B, Flink, E.B., Berge, K. und Bock, R.

Diurnal rhythmic changes in blood eosinophil levels in health and in certain diseases.

Journal - Lancet 71, 312 (1951)

Halberg, F., Visscher, M.B. und Bittner, J.J.

Eosinophil rhythm in mice: range of occurrence, effects of illumination, feeding and adrenalectomy.

Amer. J. Physiol. 174, 109 (1953)

Hartenbach Walter

Untersuchungen über das Reaktionsvermögen des Organismus vor und nach einer operativen Belastung.

Mchn. Med. Wschr. 1956, Nr. 13, 433 - 439

Mchn. Med. Wschr. 1956, Nr. 14, 476 - 481

Heilmeyer, Ludwig

Handbuch d. Inneren Medizin, Blut und Blutkrankheiten.

Hoff, F.

Klinische Probleme der vegetativen Regulation und der Neuralpathologie.
Dtsch. med. Wschr. 1952, Jahrg. 77, Nr. 3, 65, Jahrg. 77, Nr. 4, 112

- Renold, Forsham,
Maisterrena u. Thorn New. Engl. J. Med. 244, 1951
- Renold, Jenkins, Forsham
u. Thorn J. Clin. Endo. 12, 703, 1952
- Rud, Finn The eosinophil count in health
and in mental disease.
A biometrical study.
Acta psychiat. et neurol. supp. 40
1 - 443 (1947)
- Sayers G. Am. J. Med. 10, 539, 1951
- Schlecht Heinrich zit. n. Heilmeyer
Neue Deutsche Klinik 1944
- Schrötter, Bruno Dissertation, München, 1956.
- Schultze, Max Arch. f. mikrosk. Anat. 1, 1 (1865)
zit. nach Zappert
- Selye, H. Einführung in die Lehre vom
Adaptationssyndrom (Georg Thieme
Verlag 1953).
- Selye, H. Dtsch. med. Wschr. 76, 1951, 31/32
965.
33/34, 1001.
- Selye, H. Clin. Endocrinol 6117, 1946
Wiener klin. Wschr. 64, 40, 781, 1952
- Selye, H. Der heutige Stand der Stresskon-
zeption
Münchener med. Wschr. 1953, 426-433
- Selye und Dalton Folia haemat. 62, 397, 1939
- Staudinger und Pfeffer Das System Hypophyse - NNR.
Angew. Chemie J. 63, 321, 1951
- Thorn, G.W., Forsham,
P.H., Prunty F.T., u.
Hills A.G. J. Amer. med. Assoc. 137, 1005,
1948

Es ist mir ein besonderes Anliegen, Herrn Professor Dr. Frey für die freundliche Überlassung des Themas herzlichst zu danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem verehrten Doktorvater Herrn Priv. Doz. Oberarzt Dr. W. Hartenbach für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes in der Chirurgischen Universitätsklinik, für das Wohlwollen und die wertvolle Unterstützung, die er mir zur Verfertigung dieser Arbeit angedeihen liess.

Lebenslauf

Am 30.8.1931 wurde ich als Tochter des Dr. med. Berthold Witzens und seiner Frau Marianne geb. Teller in Oderfurth Krs. Mährisch Ostrau (Sudetenland) geboren. Nach meinem Volksschulbesuch in Oderberg und Karlsbad besuchte ich die ersten 4 Klassen der Karlsbader Oberschule. Nach der Ausweisung 1945 trat ich in die Oberrealschule am Anger in München ein, wo ich 1950 das Reifezeugnis erwarb.

Ich begann im Wintersemester 1950 mit dem Studium der Medizin und musste dieses nach dem 4. Semester unterbrechen. Im Wintersemester 1953 setzte ich das Medizinstudium in München fort und bestand im Sommersemester 1954 das Physikum.

Die klinischen Semester studierte ich ohne Unterbrechung in München und beendete mein Staatsexamen im Dezember 1957.

